

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭64-22257

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和64年(1989)1月25日

A 61 L 27/00  
A 61 K 6/00

K-6779-4C  
6529-4C

審査請求 未請求 発明の数 2 (全5頁)

⑮ 発明の名称 医科用または歯科用硬化性組成物

⑯ 特 願 昭62-180321

⑰ 出 願 昭62(1987)7月20日

⑱ 発 明 者	足 立	利 夫	大阪府大阪市旭区太子橋1-27-6 名神株式会社内
⑲ 発 明 者	今 井	康 晴	神奈川県横浜市金沢区並木1-9-3-103
⑳ 発 明 者	田 中	靖 人	神奈川県秦野市渋沢1352-80
㉑ 発 明 者	小 山	和 男	神奈川県秦野市渋沢706-1
㉒ 発 明 者	松 田	治	神奈川県横浜市港北区樽町3-7-14
㉓ 出 願 人	大日本塗料株式会社		大阪府大阪市此花区西九条6丁目1番124号
㉔ 出 願 人	名神株式会社		大阪府大阪市旭区太子橋1丁目27番6号
㉕ 代 理 人	弁理士 中 村 稔		外4名

明 細 書

1. 発明の名称 医科用または歯科用硬化性組成物

2. 特許請求の範囲

- (1) α-リン酸三カルシウム粉末及び水酸化カルシウム粉末または酸化カルシウム粉末からなる粉剤と硬化液とからなる組成物において、前記粉剤と硬化液の少なくとも一方にクエン酸のアルカリ金属塩またはアンモニウム塩を配合した医科用または歯科用硬化性組成物。
- (2) 前記硬化液が不飽和カルボン酸の単独重合体または共重合体の水溶液である特許請求の範囲第(1)項記載の医科用または歯科用硬化性組成物。
- (3) 前記不飽和カルボン酸の単独重合体または共重合体が、ポリアクリル酸、またはアクリル酸と、メタクリル酸、マレイン酸、フマル酸、及びイタコン酸からなる群から選ばれた少なくとも1種の不飽和カルボン酸との共重合体である特許請求の範囲第(2)項記載の医科用または歯科用硬化性組成物。

(4) 前記不飽和カルボン酸の単独重合体または共重合体の水溶液の濃度が10～60重量%である特許請求の範囲第(2)項または第(3)項記載の医科用または歯科用硬化性組成物。

(5) 前記水酸化カルシウム粉末または酸化カルシウム粉末をα-リン酸三カルシウム粉末に対し0.5～5重量%添加する特許請求の範囲第(1)項記載の医科用または歯科用硬化性組成物。

(6) α-リン酸三カルシウム粉末、硫酸バリウム粉末及び水酸化カルシウム粉末または酸化カルシウム粉末からなる粉剤と硬化液とからなる組成物において、前記粉剤と硬化液の少なくとも一方にクエン酸のアルカリ金属塩またはアンモニウム塩を配合した医科用または歯科用硬化性組成物。

(7) 前記硬化液が不飽和カルボン酸の単独重合体または共重合体の水溶液である特許請求の範囲第(6)項記載の医科用または歯科用硬化性組成物。

(8) 前記不飽和カルボン酸の単独重合体または共重合体が、ポリアクリル酸、またはアクリル酸

と、メタクリル酸、マレイン酸、フマル酸、及びイタコン酸からなる群から選ばれた少なくとも1種の不飽和カルボン酸との共重合体である特許請求の範囲第(7)項記載の医科用または歯科用硬化性組成物。

(9) 前記不飽和カルボン酸の単独重合体または共重合体の水溶液の濃度が10～60重量%である特許請求の範囲第(7)項又は第(8)項記載の医科用または歯科用硬化性組成物。

(10) 前記水酸化カルシウム粉末または酸化カルシウム粉末を $\alpha$ -リン酸三カルシウム粉末に対し0.5～5重量%添加する特許請求の範囲第(6)項記載の医科用または歯科用硬化性組成物。

(11) 前記硫酸バリウム粉末を $\alpha$ -リン酸三カルシウム粉末に対し、5～30重量%以下で添加する特許請求の範囲第(6)項記載の医科用または歯科用硬化性組成物。

れている。例えば $Al_2O_3$ の単結晶もしくは焼結体からなる人工骨、人工関節や人工歯根、あるいはヒドロキシアパタイトの焼結体からなる人工骨、人工歯根等が提案されている。しかしながら、これ等の焼結体はインプラント材として使用するには適しているが、骨、歯牙欠損部および空隙部への充填材や合着材として使用することは出来ないという欠点があった。

最近では、骨や歯の主成分と近似した組成を有する $\alpha$ -リン酸三カルシウム粉末を利用した硬化性組成物が提案されている。例えば、 $\alpha$ -リン酸三カルシウム粉末と水との練和物に、極く少量の無機または有機酸を添加して硬化物を得る方法が知られている（例えば、特開昭59-182263号公報参照）。

しかしながら、前記公知技術においては、硬化物の圧縮強度が50kg/cm<sup>2</sup>以下と低く、また硬化時間も約2～3時間と非常に長く、医科用または歯科用硬化性組成物としての要求性能を満足しないという問題があった。

### 3. 発明の詳細な説明

#### 産業上の利用分野

本発明は、医科用または歯科用硬化性組成物に関する。より詳しくは、病的あるいは外的原因等により生じた骨や歯牙の欠損部や空隙部に適用し、当該個所に新生骨や歯牙を発生させ易くし、後には生体の骨組織や歯牙組織と一体化する、無機質材料と有機質材料との複合体を形成し得る硬化性組成物に関する。

#### 従来の技術

従来から歯科用硬化性組成物として、リン酸亜鉛セメント、酸化亜鉛-ポリカルボキシレートセメント、グラスアイオノマーセメント等が開発されており、さらに生体充填材料としてメタアクリレート系重合体を用いたレジンセメント材料が使用されて来た。しかしながら、これ等の硬化性組成物はいずれも化学的に歯や骨の成分と異なるため、生体適合性の点で充分とは云えなかった。これらの問題点を解決するため、生体との親和性が比較的良好であるセラミックス系の材料が提案さ

また、 $\alpha$ -リン酸三カルシウム粉末をポリカルボン酸水溶液で練和することにより圧縮強度の高い硬化物を得る方法も提案されている。しかしながら、前記公知技術においても硬化物の高い圧縮強度を得ようとすれば練和物の流動性が低くなり、また硬化時間も数分間と短くなりすぎ、練和作業性が悪いという欠点があり、さらに練和物はpHが低いため生体への刺激性を有しており、骨や歯牙欠損部への充填物として使用するには問題があった。

#### 発明が解決しようとする問題点

以上述べたように医科用または歯科用硬化性組成物に対する要件は生体適合性を有し、また適度の硬化時間（好ましくは10～40分間）、良好なる作業性と硬化後の強度（特に圧縮強度）を有し、さらに骨や歯牙の欠損部へ充填する場合には生体に対し刺激が少ないということも重要な要件である。

しかしながら、上記の如く、従来提案された組成物は、生体適合性の点で不十分であったり、生

体適合性に優れているものは硬化速度、練和作業性、圧縮強度などにおいて不十分であるなど問題となっていた。従って、当分野において人工骨や人工歯牙材料として使用することのできる、上記各種特性に優れた硬化性組成物の開発が待望されている。

本発明者等は前記の如き現状に鑑み、従来技術の問題点を解決し、前記要件を満たす硬化性組成物を開発すべく種々検討した結果、本発明を完成させたものである。

#### 問題点を解決するための手段

すなわち、本発明はα-リン酸三カルシウム粉末及び水酸化カルシウム粉末、または酸化カルシウム粉末、更に必要により硫酸バリウム粉末を併用したものからなる粉剤と、硬化液と、からなる組成物において、前記粉剤と硬化液の少なくとも一方にクエン酸のアルカリ金属塩またはアンモニウム塩を配合した医科用または歯科用硬化性組成物に関するものである。

本発明の組成物において粉剤の構成成分として

なお、添加量が前記範囲より少ないと硬化時間が数分と短くなり、添加効果が十分発揮出来ず、逆に多過ぎると硬化時間が長すぎたり、場合により組成物が硬化しなくなる場合がある。

粉剤の構成成分は以上のα-リン酸三カルシウム及び水酸化カルシウム粉末または酸化カルシウム粉末からなるが、X線造影性が要求される場合は、さらに硫酸バリウム粉末を配合する。硫酸バリウム粉末は市販のものが支障なく使用出来、その使用量は、X線造影性だけでなく、練和作業性をよくするためα-リン酸三カルシウム粉末に対して5～30重量%、より好ましくは10～20重量%の範囲で使用する。前記硫酸バリウム粉末の添加量が30重量%をこえると、硬化物の圧縮強度が低下する傾向となりあまり好ましくない。なお、硫酸バリウム粉末の粒径は練和する際の練和作業性を良くするためα-リン酸三カルシウム粉末と同等もしくはそれ以下が好ましい。

また、X線造影剤として硫酸バリウム粉末以外に塩基性炭酸ビスマス粉末があり、これを単独で、

使用するα-リン酸三カルシウムは公知の方法で製造することが出来、たとえば次の方法がある。

即ち、γ-ピロリン酸カルシウムと炭酸カルシウムとを等モル量で均一に混合し、十分に乾燥させた後、1000～1400℃、好ましくは1300℃前後で約1～2時間焼成し、得られる生成物を微粉砕して粒径100μm以下の微粉末とすることによって得ることができる。他の方法としては、リン酸水素カルシウム二水合物と炭酸カルシウムとを2対1のモル比で均一に混合した後前記方法とほぼ同一条件で焼成、粉砕して得ることもできる。

粉末の粒径は一般に100μm以下である。

本発明の組成物において粉剤の構成成分として使用する水酸化カルシウム粉末または酸化カルシウム粉末は硬化時間を適度（すなわち、約10～40分間）に調整するために配合されるものであり、その使用量はα-リン酸三カルシウム粉末に対して0.5～5重量%、好ましくは1～3重量%が適当である。

又は硫酸バリウム粉末と併用して配合してもよい。

本発明の組成物において使用する硬化液は食塩水；硫酸ナトリウム水溶液；クエン酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸等の有機酸の水溶液等も使用出来るが、本発明においては以下説明する不飽和カルボン酸の単独重合体または共重合体の水溶液が硬化物の圧縮強度等が優れているため、特に好適に使用出来る。

すなわち、不飽和カルボン酸の単独重合体または共重合体は、好ましくはポリアクリル酸、またはアクリル酸とメタクリル酸、マレイン酸、フマル酸、及びイタコン酸からなる群から選ばれる少なくとも1種の不飽和カルボン酸あるいはこれらの低級アルキルエステルとの共重合体から成り、公知の任意の方法で製造できる。これ等の水溶液の濃度は10～60重量%の範囲であることが好ましく、特に30～55重量%の濃度範囲の水溶液であることが好ましい。水溶液の濃度が前記範囲より低いと硬化物の圧縮強度が低くなり、逆に高過ぎると前記重合体が溶解しにくくなる傾向にあ

る。

本発明の組成物は以上説明した粉剤及び／又は硬化液にクエン酸のアルカリ金属塩またはクエン酸のアモンニウム塩を配合したものである。これら化合物は組成物の硬化時間を前述の通り適度に調整し、また生体に対し刺激性を少なくするために配合するものである。

これらの化合物としては、クエン酸三ナトリウム、クエン酸三カリウム、クエン酸三リチウム、クエン酸三アモンニウムなどが代表的なものとして挙げられ、これら化合物は当然ではあるが粉剤の方に配合する場合は粉末として添加し、硬化液の方に配合する場合は水溶液として添加する。クエン酸のアルカリ金属塩またはアモンニウム塩の添加量は粉剤と硬化液の総固形分量に対して2～20重量%が適当であり、この範囲で前記効果を発揮する。なお、前記範囲より過剰になると組成物の硬化性が悪くなる傾向にある。

本発明の硬化性組成物は以上説明した成分からなるものであるが、さらに必要に応じ、シリカ、

アルミナ、アバタイト等の充填剤；カーボンブラック、黄酸化鉄、有機顔料等の着色剤；ヨードホルム等の抗菌剤なども配合することが可能である。

本発明の粉剤(P) (クエン酸のアルカリ金属塩またはアモンニウム塩粉末を添加した時は該粉末も含む) と硬化液(L) (クエン酸のアルカリ金属塩またはアモンニウム塩水溶液を添加した時は該水溶液も含む) とは使用直前に練和し、使用に供される。

なお、両者の粉液比(P/L比)は1.0～2.5(重量基準)が適当である。

前記割合においてP/Lが1より少ない場合には、粉末量が少なく、水分量が過剰となるため硬化物の強度が低くなり、逆にP/Lが2.5より大きくなると水分が過少となり、練和が著しく困難となるためいずれもあまり好ましくない。

本発明の硬化性組成物の練和操作法は特に限定されず、従来から医科用セメントの分野で使用されている方法のいずれでも良く、例えばJIS-T-6602に規定されるものを使用できる。

## 作 用

既に繰返し述べたように医科用、歯科用硬化性組成物にとって重要なことは生体適合性であり、この点について本発明の組成物では化学的に骨、歯の成分に近いα-リン酸三カルシウムを使用しているので、この点の問題は解決される。

ちなみに、ドリスケル(Driscoll)は $\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$ と $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ (β-TCF)の多孔質セラミックが埋入後速やかに吸収されて骨置換することを報告しており、またマッコイ(McCoy)等はβ-TCF含有多孔質セラミックが、ウサギの頭蓋冠に埋入したところ6カ月で自家骨に置換されたことを報告している。夫々「フラインセラミックスハンドブック」第425頁(浜野編、1984年2月10日朝倉書店刊)を参照されたい。

また、適度な硬化速度を有し、また生体への刺激性のないことも重要であり、これはクエン酸のアルカリ金属塩またはアモンニウム塩を配合することにより解決される。

さらに、練和作業性やX線造影性の改善も重要

であり、これはα-リン酸三カルシウムに硫酸バリウム粉末を添加すること等で改善することが出来る。このように本発明における組合せにより極めてすぐれた医科用または歯科用組成物が得られ、この種の従来製品と比較して著しく改善された。

従って、本発明の硬化性組成物は病的あるいは外的原因等により生じた骨や歯牙の欠損部並びに空隙部に適用するのに有利であり、また適用後には生体の骨組成や歯牙組織と一体化することが期待できる複合材料であるといえる。

## 実 施 例

以下に本発明の硬化性組成物を実施例によって更に詳しく説明すると共に、該組成物の有する効果を実証するが、本発明の範囲はこれによって何等制限されるものではない。

実施例1～7及び比較例1～4

公知の方法によりγ-ピロリン酸カルシウムと炭酸カルシウムを焼成してα-リン酸三カルシウムを合成し、粉碎して300メッシュの篩を通して、所定の粒度のα-リン酸三カルシウム粉

末を得た。

このようにして得られた $\alpha$ -リン酸三カルシウム粉末( $\alpha$ -TCPという)を使用して第1表に示す他の粉末成分と混合し、JIS-T-6602の方法に準拠して第1表に示す硬化水溶液と練和した。

かくして調製した練和物の硬化時間(分)、24時間後の圧縮強度( $\text{Kg}/\text{cm}^2$ )、表面pH及びX線造影性を測定し、その結果を第1表下欄に示した。なお、硬化時間、圧縮強度はJIS-T-6602の方法により測定し、表面pH、X線造影性は以下のようにして測定した。

#### (i) 表面 pH

粉剤と硬化液を1分間均一に練和し、該練和物を容器に入れ、その表面を平らにして濾紙をのせ、練和開始150秒後に水を滴下し、濾紙を湿らせ、密封24時間放置後、フラット型pH電極(Backmanフラット型複合電極#39523S-502A)を濾紙に接触させて測定した。

#### (ii) X線造影性

2.5mm厚の硬化物に、80KV200mAのX線を0.02秒間照射し、X線フィルムを感光させて比較した。

第1表の試験結果より明らかな通り、本発明の組成物は硬化時間が10~40分間の範囲にあり、それ故練和作業性がよく、また硬化物表面pHが5~7と中性領域にあり、それ故生体に対する刺激性が少ない。また、圧縮強度も適度であり、根管充填材として使用出来る。また、圧縮強度は一時的な合着を目的とする場合に要求されている357 $\text{Kg}/\text{cm}^2$ 以下(「診療補助のための歯科理工」107頁(発行所: 西書林、著者: 小倉英夫、発行日: 1984年2月24日)を参照されたい。)であり、それ故本発明の組成物は一時的な合着を目的とする合着材としても好適に使用出来ることがわかった。一方、クエン酸のアルカリ金属塩またはアンモニウム塩を含まない比較例においては硬化時間が速すぎたり、硬化物表面pHも酸性領域で生体に対する刺激性のあるものであった。

第 1 表

		実 施 例							比 較 例			
		1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4
粉 末 P	$\alpha$ -TCP	79	89	77	79	77	78	93	90	83	100	89
	水酸化カルシウム	1	1	3	1	3	2	2		7		1
	硫酸バリウム	10	10	10	10	10	10		10	10		10
	クエン酸三ナトリウム	10		10	10			5				
	クエン酸三リチウム					10						
	クエン酸三アンモニウム						10					
硬 化 水 溶 液 L	ポリアクリル酸 <sup>注1)</sup>	35	30	30	30	30	30	30	35	35	35	30
	クエン酸三ナトリウム		15	15				15				
	クエン酸三カリウム				15							
	クエン酸三リチウム					15						
	クエン酸三アンモニウム						15					
	精製水	65	55	55	55	55	55	55	65	65	65	70
P/L		1.75	1.75	1.75	1.75	1.75	1.75	1.70	1.50	1.60	1.40	1.75
試 験 項 目	硬化時間	10	14	15	11	18	10	14	7	26	6	7
	圧縮強度	230	165	140	180	100	160	150	260	0	250	230
	表面 pH	5.1	5.0	6.4	6.0	6.4	6.2	6.3	3.8	4.0	3.7	4.0
	X線造影性	有	有	有	有	有	有	無	有	有	無	有

(表中の各成分の数値は重量%)

注1) アクリル酸-イタコン酸共重合体(イタコン酸含有量30重量%)